

## PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR ORAL CAVITY

**Patent number:** JP60116630  
**Publication date:** 1985-06-24  
**Inventor:** INOUE YUUICHI; TAMADA MITSURU; HORIUCHI TETSUO  
**Applicant:** NITTO ELECTRIC IND CO  
**Classification:**  
- **International:** A61K9/06; A61K47/00  
- **European:**  
**Application number:** JP19830226491 19831129  
**Priority number(s):** JP19830226491 19831129

### Abstract of JP60116630

**PURPOSE:** A pharmaceutical preparation for oral cavity having improved adhesivity, administrable to the whole body, consisting of a drug layer containing an acrylic acid polymer, CMC-Na, glycerin, and a drug, and a supporting layer containing an acrylic acid polymer, CMC-Na, glycerin, and a metal salt.  
**CONSTITUTION:** The pharmaceutical preparation 4, for example, consists of the drug layer 2 comprising 1-50wt% acrylic acid (co)polymer, or its water soluble salt (A), 5-50wt% CMC-Na (B), 30-90wt% glycerin, or propylene glycol (C), and a drug (e.g., hormone agent, antiallergic, etc.) (D) as essential components, and the supporting layer 3 comprising 1-50wt% component A, 5-50wt% component B, 30-90wt% component C, and 0.3-15wt% bivalent or more valent metal salt, preferably Ca salt or Mg salt as essential components. It consists of the soft drug layer having improved adhesivity to wet surface, and the soft and tough supporting layer, and the drug is administrable widely and securely without causing a feeling of physical disorder.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑥ Int. Cl.

A 61-K 47/00  
9/08

識別記号

庁内整理番号

7043-4C  
6742-4C

⑦ 公開 昭和60年(1985)6月24日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑧ 発明の名称 口腔内製剤

⑨ 特 願 昭58-226491

⑩ 出 願 昭58(1983)11月29日

⑪ 発 明 者	井 上 祐 一	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑫ 発 明 者	玉 田 満	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑬ 発 明 者	堀 内 哲 夫	茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電気工業株式会社内
⑭ 出 願 人	日東電気工業株式会社	茨木市下穂積1丁目1番2号	
⑮ 代 理 人	弁理士 和 田 昭		

明 細 書

1. 発明の名称

口腔内製剤

2. 特許請求の範囲

- (1) a) アクリル酸重合体、アクリル酸共重合体あるいはそれらの水溶性塩の1種以上、  
b) カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上、  
c) グリセリンあるいはプロピレングリコールの1種以上、  
d) 全身作用を有する薬物  
の上記a) ~ d) を必須成分とする薬物組成と、  
e) アクリル酸重合体、アクリル酸共重合体あるいはそれらの水溶性塩の1種以上、  
f) カルボキシメチルセルロースナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上、  
g) グリセリンあるいはプロピレングリコールの1種以上、  
h) 薬学的に許容される2個以上の金属塩の1

種以上の上記e) ~ h) を必須成分とする支持層とからなる口腔内製剤。

(2) 薬学的に許容される2個以上の金属塩がカルシウム塩またはマグネシウム塩である特許請求の範囲第1項記載の口腔内製剤。

(3) 薬物組成中の含有量がa) は1~50重量%、b) は5~50重量%、c) は30~80重量%である特許請求の範囲第1項または第2項記載の口腔内製剤。

(4) 薬物組成中の含有量がa) は5~35重量%、b) は15~35重量%、c) は50~80重量%である特許請求の範囲第1項または第2項記載の口腔内製剤。

(5) 支持層中の含有量がe) は1~50重量%、f) は5~50重量%、g) は30~80重量%、h) は6.3~15重量%である特許請求の範囲第1項または第2項記載の口腔内製剤。

(6) 支持層中の含有量がe) は5~35重量%、f) は15~35重量%、g) は50~80重量%、h) は1~3重量%である特許請求の範囲第1項ま

たは第2項記載の口腔内製剤。

(7) 全身作用を有する薬物の配合量が、0.01 ~ 20重量%である特許請求の範囲第1項または第2項記載の口腔内製剤。

### 3. 発明の詳細な説明

この発明は口腔内製剤に関し、詳しくのべると、長時間にわたって口腔粘膜面に付着して粘膜を経て全身作用を呈する薬物を含有した口腔内製剤に関するものである。

近年、薬物の投与方法として経皮投与、経粘膜投与など外皮を経て薬物を投与する方法が注目されている。そしてこれらの投与方法は次のような特徴を有している。

(1) 経口投与の場合、吸収された薬物は、全身にゆきわたる前に、必ず門脈、肝臓を通過するが、外皮を経て吸収された薬物は直接に全身にゆきわたる。このため肝臓の負担が減少する。

また、薬物の利用率が増大し、ホルモンのような腔口では腎臓を尿さない薬物でも経尿によることなく腎臓を免れる可能性がある。

が効果を発揮する前に洗い流されてしまい、長時間にわたる粘膜上への薬物の投与そのものが困難なことである。

近時、口腔粘膜上での薬物の滞留性を高めることを目的とした製剤あるいはその原料物として、ポリアクリル酸ナトリウムを配合したペーストや水溶性高分子物質からなるスポンジあるいはタブレットあるいは片断を水溶性せしめたフィルム製剤中に薬物を含有せしめたものが提案され、また使用されている。

このような製剤は、従来の液剤あるいは軟膏などに比較すると、耐水性はかなり改善されているが、次にのべる点において充分なものとはいえないのが現状である。

即ち、ペーストあるいはスポンジにおいては、十分な物理的強度を有していないために、会話時における粘膜の摩擦または擦れなどによって除去されやすいという欠点を有しているのである。

特にペーストにおいては、凝固する薬液量を正確に投与することが困難である。

(2) 薬物は外皮を経て徐々に吸収されるため、薬物投与の制御がしやすい。

(3) 製剤を外皮上より除去することにより投与を中止することができる。

経皮投与あるいは経粘膜投与は以上のような長所を有するものではあるが、外皮とくに皮膚は本質的に体内を保護する作用を有しており、容易には薬物を透過しないため、全身作用を有する薬物の経皮投与はニトログリセリン軟膏のサランラップ療法など2,3の例が行なわれているにすぎない。

この点においては、皮膚に比べて薬物の吸収性の高い粘膜を用いる経粘膜投与が有利である。

経粘膜投与に利用される粘膜としては、口腔粘膜、鼻腔粘膜、口腔粘膜、直腸粘膜などが考えられるが、その中では利用しうる粘膜の面積、投与の容易さ、投与時の違和感などを考慮すると、口腔粘膜が最も有利である。

しかして、口腔粘膜に薬物を経粘膜投与する際に生ずる最大の障害は、唾液の分泌あるいは会話等に伴う口腔内部の運動のために、投与した薬物

また、タブレット製剤は剛直であるために、複雑な形状を有する口腔内粘膜表面の広範な部位に適用することが困難であり、その形態は小型とならざるを得ない。これは薬物の投与面積が減少することを意味し、ひいては有効量の薬物が吸収されないことにつながるのである。

また、水溶性高分子を基にフィルム化したのみでは十分に耐付強度とフィルム強度を有することは困難であり、実用的な製剤を作製するには不適当である。

即ち、複雑な形状を有する口腔内粘膜の広範な部位に薬物を正確、確実に、しかもできるだけ違和感を与えることなく長時間にわたって投与するには粘膜に対する十分な付着力を有する薬剤かつ適度なシート状の形態が必要である。

本発明者らは、従来の口腔製剤の上記したような欠点に鑑み、それらの欠点を解消した口腔製剤を開発べく鋭意検討の結果、この発明に至ったものである。

即ち、この発明は薬学的に安全な素材である。

アクリル樹脂合体、アクリル樹脂重合体あるいはそれらの水溶性塩の1種以上、b)カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上、c)グリセリンあるいはプロピレングリコールの1種以上、とから選出された付着性を示す柔軟なシートが得られ、またe)アクリル樹脂合体、アクリル樹脂重合体あるいはそれらの水溶性塩の1種以上、f)カルボキシメチルセルロースナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上、g)グリセリンあるいはプロピレングリコールの1種以上、h)薬学的に許容される2箇以上の金属塩の1種以上、とから柔軟かつ強固なシートが得られ、従ってこの両層と全身作用を有する薬物を組合せることにより、所望の目的を満たす製剤が得られることを見出したものである。

即ち、この発明は上記したa)、b)、c)の各1種以上と全身作用を有する薬物d)を必須成分とする薬物層と、上記e)、f)、g)、h)

の各1種以上を必須成分とする支持層とからなる口腔製剤に関するものである。

この発明において用いられる各製剤材については、上記a)およびc)即ちアクリル樹脂合体、アクリル樹脂重合体あるいはそれらの水溶性塩の1種以上の配合量は、重合体の種類や分子編、また期待される製剤の物性によっても異なるが、薬物層と支持層の両層中に夫々1~50重量%、好ましくは5~35重量%が適当である。またb)即ちカルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上は薬物層中に5~50重量%、特に15~35重量%とすることが好ましい。さらにf)即ちカルボキシメチルセルロースナトリウムあるいはヒドロキシエチルセルロースの1種以上は支持層中に5~50重量%、特に15~35重量%が好ましく、c)およびg)即ちグリセリンあるいはプロピレングリコールの1種以上は薬物層および支持層の両層中に夫々30~90重量%、特に50~80重量%が好ましい。

また薬学的に許容される2箇以上の金属塩としては塩化カルシウム、乳酸カルシウムなどのカルシウム塩、あるいは塩化マグネシウム、硫酸マグネシウムなどのマグネシウム塩、塩化アルミニウム、明礬などのアルミニウム塩、塩化第2鉄、クエン酸鉄などの鉄塩があり、支持層中に0.3~15重量%、特に1~8重量%配合することが好ましいが、これらの金属塩のなかでも支持層の物性の調節が容易であるという点からカルシウム塩またはマグネシウム塩が特に良好である。

次にこの発明で使用する全身作用を有する薬物としては、常態で固体であっても液体であってもよく、また上記a)、b)、c)よりなるシートに溶解または分散させることができるものであればよく、そのような薬物としては、アスピリン、フェナセチン、フェノバルビタール、フェンシクシミド、塩酸クロルプロマジン、ジアゼパムなどの中枢神経に作用する薬物、硝酸フェニレフリン、塩酸エチレフリン、バクカアルカロイド、塩酸プロプラノロール、塩化アセチルコリン、臭化ネ

オスチグミン、硫酸アトロピン、臭化水素酸スコパミンなどの自律神経系に作用する薬物、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェラミン、塩酸プロメタンなどの抗アレルギー薬、カンフル、プロスチラリウム、ピンドロールなどの鎮痛系に作用する薬物、ラメフリン塩酸塩、塩酸ノスカピンなどの呼吸器系に作用する薬物、テストステロン、エストロン、プロゲステロン、メスタノロン、インシュリンなどのホルモン剤、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、デキサメサゾンなどの抗炎症薬、ペニシリン、クロラムフェニコール、テトラサイクリンなどの抗生物質などがある。

そしてこのような薬物の配合量は、薬物の種類によって異なるが、通常は0.01~20重量%、好ましくは0.1~15重量%である。

この発明による口腔内製剤は、口腔内に対してすぐれた付着性を有するため、口腔内粘膜のどの部位に対しても適用が可能であるが、発育部位として歯齦、上顎のような比較的近く、伸縮の少な

特開昭60-116630(4)

い部位を用いた場合には特に長時間にわたる投与が可能である。

なお、この発明の口腔内製剤は本質的に水溶性であるために、投与時に誤って嚥下した場合にも安全性の高いものであるが、嚥物をさらに長時間にわたって投与することが望ましい場合には、支持膜表面にさらに水に非または遅延溶解性のフィルムを被けてもよい。

またこの発明の口腔内製剤に着色料、香味料などを配合することは任意である。

以上詳述したようにこの発明の口腔内製剤は、支持膜に対してすぐれた付着性を有する薬液な薬液層と柔軟かつ強靱な支持層とから構成されているため、複雑な形状の口腔内粘膜面に対してすぐれた付着性を示し、薬物を広範囲部位に均質、正確にしかも選択的に与えることなく投与することができるという特徴を有するのである。

以下この発明の実施例を図面を参照しつつ説明する。

実施例 1

してクロナゼバムの血中濃度は平均で16 ng/mlであった。

実施例 2

ポリアクリル酸ナトリウム10g、カルボキシメチルセルロースナトリウム10g、グリセリン25g、塩化プロプラノロール 3g、および水50gからなる混合液を十分に攪拌混合し、この混合液を乾燥後の厚さが250 $\mu$ mとなるようにポリエステルフィルム上に塗布し、乾燥した。

その後、この表面に塩化第2級 5重量%水溶液を塗布、水洗、乾燥して支持層を形成させた後、この支持層表面にコロジオン(日本薬研方)を塗布乾燥して非溶解性のフィルム層を形成し、口腔内製剤を得た。次いでこの製剤を2cm×3cmの大きさに切断してフィルム面から剥離し、これを5人のパネラーの上顎面に施用したところ、投与後1時間にして塩化プロプラノロールの血中濃度は平均で35 ng/mlであった。

実施例 3

アルギン酸ナトリウム10g、ポリアクリル酸ナ

トリウム10g、グリセリン25g、バンドロフルメチルアジド 3gおよび水52gからなる混合液を十分に攪拌混合したのち、クロナゼバム 0.5gを加えて再度攪拌混合し、この混合液を乾燥後の厚さが200 $\mu$ mとなるようにポリエステルフィルム1のX面に塗布乾燥して薬液層2を得た。

一方カルボキシビニルポリマー 1g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 4g、プロピレングリコール 5g、塩化カルシウム 0.3gおよび水50gからなる混合液を十分に攪拌混合し、この水溶液を乾燥後の厚さが100 $\mu$ mとなるようにポリエステルフィルム1のY面に塗布し、乾燥して支持層3を得た。

この支持層3をフィルムY面から剥離し、前記薬液層2の裏面に剥離面を介して重合させ、口腔内製剤4を得た。

次にこの製剤4を1cm×3cmの大きさに切断してフィルムX面から剥離し、これを5人のパネラーの上顎面に施用したところ、投与後1時間に

トリウム10g、グリセリン25g、バンドロフルメチルアジド 3gおよび水52gからなる混合液を十分に攪拌混合したのち、乾燥後の厚さが200 $\mu$ mとなるようにポリエステルフィルム上に塗布乾燥して薬液層を得た。

一方、カルボキシメチルセルロース 8g、ポリアクリル酸ナトリウム 1.5g、グリセリン10g、塩化カルシウム 0.4g、水81.7gからなる混合液を十分に攪拌混合し、この液を乾燥後の厚さが100 $\mu$ mとなるように、さきを得た薬液層上に塗布乾燥して支持層を得た。

次いでこの支持層表面にポリ酢酸ビニル-酢酸エチル溶液を塗布乾燥して、非溶解性フィルム層を形成し、口腔内製剤を得た。

この製剤について、実施例1と同様の条件で施用したところ、投与後3時間自におけるバンドロフルメチルアジドの血中濃度は平均で8.2 ng/mlであった。

4. 図面の簡単な説明

図面はこの発明の口腔内製剤を有する一実施例を

示す工程図である。

特開昭60-116630(5)

特許出願人 日亜電気工業株式会社

代理人 弁理士 棚田 隆

